



TITLE:

Antiadhesion effect of the C17 glycerin ester of isoprenoid-type lipid forming a nonlamellar liquid crystal(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Murakami, Takahide

CITATION:

Murakami, Takahide. Antiadhesion effect of the C17 glycerin ester of isoprenoid-type lipid forming a nonlamellar liquid crystal. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21679>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	村 上 隆 英
論文題目	Antiadhesion effect of the C17 glycerin ester of isoprenoid-type lipid forming a nonlamellar liquid crystal （イソプレノイド型脂質 C17 グリセリンエステルが形成する非ラメラ液晶による癒着防止効果）		
（論文内容の要旨）			
<p>腹部手術後の癒着は腸閉塞や不妊、慢性的な腹痛の原因になることがあり、患者の Quality of Life を低下させる深刻な合併症のひとつである。癒着を軽減させるため、組織同士を一定期間隔離させる目的で癒着防止材が使用されている。臨床で使用可能なシート状癒着防止剤 Seprafilm®は、形状ゆえ操作性に乏しく腹腔鏡手術への対応が困難である。またスプレー式癒着防止材 AdSpray®は 2 剤を溶解する上、同時に噴霧させるため圧縮空気を要する煩雑さがあり、依然改善の余地がある。そこで、本研究では、腹腔鏡下手術で簡便に使用できる高い操作性と、高い癒着防止効果を有する新たな液状・スプレー型の癒着防止材の開発をおこなった。</p> <p>イソプレノイド由来の両親媒性脂質は水を添加することで、生体付着性の高い非ラメラ液晶を形成する。イソプレノイド由来の両親媒性脂質である C17 グリセリンエステル対して、油分であるスクアレン、高分子系界面活性剤、エタノール、水を加えて高圧乳化することによって、粒子径が均質で分散安定性の高い非ラメラ液晶製材を作製することができた。</p> <p>本研究では製材の粒子径、ゼータ電位、粘弾性、生体付着性、液晶構造、ならびに経時的安定性、さらに動物を用いた製材の癒着防止効果、腹腔内動態を評価した。本製材の粘性は、主成分である両親媒性脂質（C17 グリセリンエステル）の濃度を高めることで増加した。さらに、この粘性はせん断速度が速いほど低い特性を示したことから、本製材は容易に噴霧でき、患部に噴霧された後はその場に留まりやすい性質を有した。また、小角 X 線散乱（SAXS）および低温電子顕微鏡（Cryo-TEM）で本製材を解析することで、非ラメラ液晶のうち逆ヘキサゴナル構造に分類される液晶構造を内部に配したナノ微粒子であることが確認された。</p> <p>動物実験では、ラットの正中切開創の左右の腹膜を 2cm 切開し、その切開創を連続縫合した腹腔内癒着ラットモデルを用いて癒着防止効果を評価した。本製材は無処置群と比べて 77.6%も腹膜癒着範囲を減少させた(本製材群：15% vs 無処置群：69%, p = 0.002)。また、コントロールである Seprafilm®の腹膜癒着範囲は35%の減少率であった(Seprafilm®群：59% vs 無処置群：90%, p = 0.11)。その結果、本製材は Seprafilm®と比べて癒着防止効果が有意に高いことが明らかとなった(本製材群：77.6% vs Seprafilm®群 35.0%, p = 0.014)。さらに、蛍光色素を内包した製材を用いたラットでの体内動態の観察によって、本製材は腹腔内に1週間以上停留することが示された。</p> <p>本製材は非ラメラ液晶をナノ微粒子化した液状・スプレー型癒着防止材であり、腹膜上に塗布すると、生体付着性の高い微粒子が患部に高密度で留まることで物理的バリアとなり、腹膜と隣接臓器を一定期間隔てることによって癒着軽減を実現したと考えられた。本製材は、操作性、有効性において優れており、新たな癒着防止材として有用である可能性が示唆された。</p>			

（論文審査の結果の要旨）
腹部手術後の癒着は腸閉塞や不妊、慢性的な腹痛の原因になる深刻な合併症のひとつである。癒着を軽減させるため、一定期間組織同士を隔離させる目的で癒着防止材が使用されているが、本邦で臨床使用可能なシート状製材は、形状ゆえ操作性に乏しく腹腔鏡手術への対応が困難であり、またスプレー型製材は物性上、医療現場での複数の手技を必要とする煩雑さがあり、依然改善の余地がある。本申請者は腹腔鏡手術で簡便に使用可能な新たな液状・スプレー型癒着防止材の開発を行った。
本製材の主成分は、イソプレノイド型両親媒性脂質である C17 グリセリンエステルであり、水を添加することで生体付着性の高い非ラメラ液晶を形成する。この両親媒性脂質に油分、界面活性剤、エタノール、水を加えて高圧乳化することによってナノ微粒子化した非ラメラ液晶製材を作製した。本製材は単材で高い分散安定性を保持し、小角 X 線散乱および低温電子顕微鏡法で非ラメラ液晶における逆ヘキサゴナル液晶相を呈することが確認された。
また、ラットの腹膜を 2cm 切開し、切開創を連続縫合した腹膜癒着モデルを用いて癒着防止効果を評価し、無処置群、 Seprafilm® 群に対して有意に腹膜癒着範囲を軽減させた。
以上の研究は開発した液状・スプレー型癒着防止材が腹腔鏡手術で簡便に使用可能で高い癒着防止効果があること明らかにし、臨床において腹部手術後の癒着の軽減に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成31年2月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降